

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-053582

(43)Date of publication of application : 19.02.2002

---

(51)Int.Cl. C07D499/86  
C07D499/87  
C07D499/897

---

(21)Application number : 2000-244314 (71)Applicant : OTSUKA CHEM CO LTD  
(22)Date of filing : 11.08.2000 (72)Inventor : SHIMABAYASHI AKIHIRO  
KAWAHARA ICHIRO

---

## (54) PENICILLIN CRYSTAL AND METHOD FOR MANUFACTURING THE SAME

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a TMPB substance excellent in stability without danger of quality deterioration due to decomposition even after storage for a long time at room temperature.

SOLUTION: The TMPB substance of the present invention is a crystal of 2-methyl-2-triazolylmethylpenam-3-carboxylic acid 1,1-dioxidodiphenylmethyl ester having peaks in lattice face intervals in X-ray diffraction pattern of powder obtained with copper radioactive ray of  $\lambda=1.5418$  angstrom passed through a monochromater.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 11.08.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3743823

[Date of registration] 02.12.2005

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-53582  
(P2002-53582A)

(43) 公開日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト* (参考)
C 0 7 D 499/86		C 0 7 D 499/00	A
499/87			
499/897			

審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2000-244314 (P2000-244314)	(71) 出願人	000206901 大塚化学株式会社 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号
(22) 出願日	平成12年8月11日 (2000.8.11)	(72) 発明者	島林 昭裕 徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社徳島研究所内
		(72) 発明者	河原 一郎 徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社徳島研究所内
		(74) 代理人	100065215 弁理士 三枝 英二 (外8名)

(54) 【発明の名称】 ペニシリン結晶及びその製造法

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、安定性に優れ、室温で長期間保存しても分解して品質低下を起す虞のない T A Z B 物質を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の T A Z B 結晶は、モノクロメーターを通した  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$  の銅放射線で得られる X 線粉末回折パターンで格子面間隔にピークを有する 2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸 1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステル結晶である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンで下記格子面間隔にピークを有することを特徴とする2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの結晶。

d (格子面間隔)

10.412~11.508

6.864~7.586

5.193~5.740

4.911~5.428

4.668~5.159

4.443~4.911

4.152~4.590

4.081~4.510

3.738~4.131

3.549~3.922

3.072~3.395

【請求項2】 モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンが、下記に示すX線粉末回折パターンである請求項1に記載の2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの結晶。

d (格子面間隔)

I/I<sub>0</sub> (相対強度)

10.412~11.508 0.42~0.45

6.864~7.586 1.00

5.193~5.740 0.39~0.87

4.911~5.428 0.47~0.92

4.668~5.159 0.14~0.20

4.443~4.911 0.15~0.18

4.152~4.590 0.25~0.34

4.081~4.510 0.19~0.43

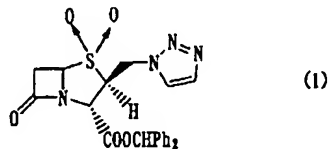
3.738~4.131 0.21~0.33

3.549~3.922 0.25~0.34

3.072~3.395 0.22~0.31

【請求項3】 油状物形態もしくはアモルファス粉末形態の式

【化1】



【式中、Phはフェニル基を示す。】で表される2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステル又はその有機溶媒溶液をアルコール及びケトンから選ばれた少なくとも1種に添加し、2-メチル-2-トリアゾリルメ

チルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの結晶を晶析させることを特徴とする請求項1に記載の結晶の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

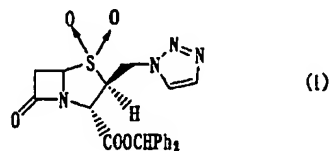
【発明の属する技術分野】本発明は、ペニシリン結晶及びその製造法に関する。更に詳しくは、本発明は、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの結晶及びその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】式

【0003】

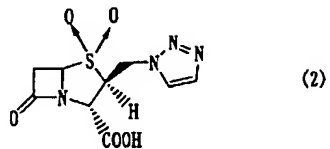
【化2】



【0004】【式中、Phはフェニル基を示す。】で表される2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステル（以下特に断らない限り「TAZB」と略記する）は、式

【0005】

【化3】



【0006】【式中、Phは前記に同じ。】で表されるタゾバクタムを合成するための中間体として有用な化合物である。

【0007】タゾバクタム等の $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤は、それ自体の抗菌活性は極めて弱く、単独では抗菌剤として使用されることはないが、細菌が産出する各種の $\beta$ -ラクタマーゼと不可逆的に結合してその活性を阻害する作用を有している。

【0008】このため、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤は、通常、 $\beta$ -ラクタマーゼに不活性化される既存の各種抗菌剤と併用され、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対しても該各種抗菌剤本来の抗菌作用を発揮させることができる（最新抗生物質要覧、第10版、酒井克治著、第113頁）。

【0009】タゾバクタムは、3位に1, 2, 3-トリアゾリルメチル基を有する化学構造の化合物であり、合成の際には、TAZB、2-メチル-2-トリアゾリル

メチルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドp-ニトロベンジルエステル等の合成中間体を經由することが不可欠である。とりわけTAZBを用いると、工業的に簡易且つ安価な方法により、高純度のタゾバクタムを高収率で得ることができる。

【0010】従来TAZBは、例えば、特公平7-121949号公報、特に実施例5に記載の方法に準じ、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル（以下「TMPB」という）を溶媒中に酸化剤で酸化することにより油状物として製造され、更にシリカゲルカラムにより精製を行いアモルファス粉末として製造されている。ここで溶媒としては、クロロホルム、ピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、メチレンクロライド、四塩化炭素、酢酸、蟻酸、ジメチルホルムアミド、水、これらの混合溶媒等が使用される。また、酸化剤としては、過マンガン酸、過ヨウ素酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過安息香酸、m-クロル過安息香酸、過酸化水素等が使用される。

【0011】しかしながら、上記公報に記載の方法で得られる油状物形態又はアモルファス粉末形態のTAZBは、その分子内に求核反応性を有する1, 2, 3-トリアゾール骨格を有することから不安定であり、例えば室温で保管すると自己分解を起して品質が著しく低下するという欠点がある。通常、医薬品の中間体には、長期間に亘って高純度を維持し、常温保存等の温和且つ経済的な条件下で分解、変質等を起すことなく、安定に取扱うことができることが望まれているため、従来の方で得られるTAZBの油状物及びアモルファス粉末は、医薬品中間体としては好ましくない。

【0012】また、特開平8-53462号公報、特にその実施例4によれば、2-メチル-2-アミノメチルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステルと2, 2-ジクロロアセトアルデヒド-p-トルエンスルホンヒドラゾンとを室温下にメタノール中で反応させ、反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解して濾過し、濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒（1:1）で結晶化することにより、TAZBを95%の収率で製造している。

【0013】しかしながら、このような方法で得られるTAZBは、やはりアモルファス粉末であるため、不安定であり、室温で長期間保存すると分解して品質低下を起すのを免れることができない。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、安定性に優れ、室温で長期間保存しても分解して品質低下を起す虞のないTAZB物質を提供することを課題とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、従来のTAZB含有

固形物及びアモルファス粉末とは異なった特性を有する、TAZB結晶を得ることに成功し、ここに本発明を完成するに至った。

【0016】本発明によれば、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンで下記格子面間隔にピークを有することを特徴とするTAZBの結晶（以下この結晶を「ベニシリン結晶」という）が提供される。

【0017】d（格子面間隔）

10.412~11.508

6.864~7.586

5.193~5.740

4.911~5.428

4.668~5.159

4.443~4.911

4.152~4.590

4.081~4.510

3.738~4.131

3.549~3.922

3.072~3.395

本発明によれば、油状物形態もしくはアモルファス粉末形態のTAZB又はその有機溶媒溶液をアルコール及びケトンから選ばれた少なくとも1種に添加し、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1, 1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの結晶を晶析させることを特徴とするベニシリン結晶の製造法が提供される。

【0018】本発明のベニシリン結晶は、結晶分子内に求核反応性を有する1, 2, 3-トリアゾール骨格を有しているにも拘わらず、1年以上の長期間にわたって室温で保存しても、分解や変質等を起すことなく安定であり、高純度を維持し、タゾバクタム等の医薬品の合成中間体として極めて有用である。

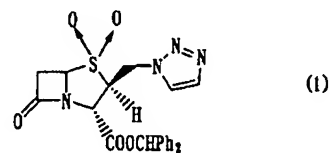
【0019】本発明のベニシリン結晶を用いれば、純度99.9%以上のタゾバクタムを95%以上の高収率で製造することができる。

【0020】

【発明の実施の形態】本発明のTAZBは、式

【0021】

【化4】



【0022】〔式中、Phは前記に同じ。〕で表される。

【0023】本発明のベニシリン結晶は、TAZBの結晶から構成され、上記に示すX線粉末回折スペクトルの

ピークを有するものであるが、その一例としては、下記に示すX線粉末回折スペクトルを有するものを挙げることができる。

【0024】

d (格子面間隔)	1/10 (相対強度)
10.412~11.508	0.42~0.45
6.864~7.586	1.00
5.193~5.740	0.39~0.87
4.911~5.428	0.47~0.92
4.668~5.159	0.14~0.20
4.443~4.911	0.15~0.18
4.152~4.590	0.25~0.34
4.081~4.510	0.19~0.43
3.738~4.131	0.21~0.33
3.549~3.922	0.25~0.34
3.072~3.395	0.22~0.31

本発明において、X線粉末回折スペクトルの測定は、株式会社リガク製のRINT2000/PCを用いて行った。

【0025】本発明のペニシリン結晶は、油状物形態又はアモルファス粉末形態のTAZBをアルコール及びケトンから選ばれた少なくとも1種に添加し、TAZB結晶を晶析させることにより製造できる。

【0026】油状物形態又はアモルファス粉末形態のTAZBは、例えば、特公平7-121949号公報、特開平8-53462号公報等に記載の公知の方法に従って容易に調製される。

【0027】本発明では、油状物形態又はアモルファス粉末形態のTAZBはそのまま用いてもよいし、適当な有機溶媒に溶解して用いてもよい。油状物形態又はアモルファス粉末形態のTAZBを有機溶媒に溶解して用いる場合、有機溶媒としては、TAZBを溶解でき且つアルコール又はケトンとの相溶性が良好なものが好ましく、例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類等を挙げることができる。これら有機溶媒は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。

【0028】有機溶媒の使用量は特に制限されず、TAZBを溶解でき且つ後の処理の操作性等に悪影響を与えない量とすればよい。

【0029】尚、本発明では、上記特公平7-121949号公報、特開平8-53462号公報等に記載の公知の方法に従って製造される、精製処理を施す前の、T\*

\*TAZBを含む溶液をそのまま原料として用いることもできる。

【0030】更に本発明では、油状物形態又はアモルファス粉末形態のTAZBを有機溶媒に溶解して用いる場合、後の晶析をより効率よく行うために、該有機溶媒溶液を濃縮してもよい。濃縮は、アルコール及び又はケトンと混合する前に行われる。濃縮の程度は特に制限はないが、通常、濃縮前の該有機溶媒溶液の液量の1/2~1/10程度まで濃縮すればよい。

10 【0031】アルコールとしては特に制限されないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等の炭素数1~4の低級アルコールが好ましく、メタノール、エタノール、イソプロパノール等が特に好ましい。アルコールには水が含まれていてもよい。

【0032】ケトンとしては特に制限されないが、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等の同種又は異種の2個の低級アルキル基が置換したケトンが好ましく、アセトンが特に好ましい。

20 【0033】アルコール及びケトンから選ばれた少なくとも1種の使用量は特に制限されないが、TAZBを有機溶媒に溶解して用いる場合は、該有機溶媒100重量部に対して100~10000重量部程度とすればよい。

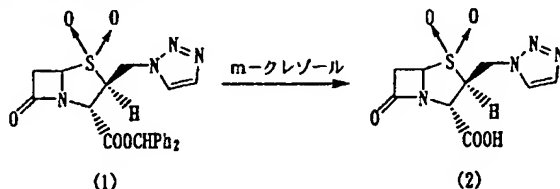
【0034】TAZBの晶析は、TAZBの油状物及び/又はアモルファス粉末或いはその有機溶媒溶液とアルコール及びケトンから選ばれた少なくとも1種とを混合することにより行われる。晶析の際の温度条件は特に制限されないが、晶出率を高めることを考慮すれば、通常10℃以下、好ましくは5℃以下とすればよい。晶析するTAZBは、濾過、濃縮、減圧乾燥等の公知の分離手段により、反応系から容易に単離精製できる。例えば、減圧乾燥は、25~40℃の温度下及び30~0.1kPa程度の減圧下に行われる。

【0035】このようにして得られる本発明のペニシリン結晶は、上記のX線回折パターンを有する白色結晶である。

【0036】本発明のペニシリン結晶は、例えば、特許第2648750号に記載の方法(下記反応式)に従い、β-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムに容易に導くことができる。

【0037】

【化5】



【0038】〔式中Phは前記に同じ。〕

【0039】

【実施例】以下に実施例、比較例及び参考例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

【0040】実施例1

1リットルのナス型フラスコにアモルファス粉末形態の2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1、1-ジオキシドジフェニルメチルエステルのアモルファス30gを秤とり、これに塩化メチレン580mlを加えて、溶液とした。減圧下に塩化メチレンの濃縮を行った。濃縮により留去された塩化メチレンは、-5~-20℃の冷媒を還流させたコンデンサ内を通して液体として回収し、回収液体量が約420mlになった時点で、メタノール400mlを添加した。更に、回収される有機溶媒の液量が約200mlに達するまで濃縮を続けた後、濃縮液を5℃以下に保持しながら1時間攪拌することにより、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1、1-ジオキシドジフェニルメチルエステルが結晶として析出した。このものを減圧濾過、メタノール洗浄を行った後、約40℃で減圧乾燥を行うと2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1、1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの結晶が28.5g得られた。

【0041】この結晶について、モノクロメーターを通した $\lambda=1.5418\text{Å}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンを測定したところ、下記の格子面間隔に強いピークを有していた。

【0042】

d (格子面間隔)	1/1。(相対強度)
10.9876	0.44
7.2251	1.00
5.4668	0.71
5.1681	0.77
4.9186	0.16
4.6768	0.17
4.3710	0.31
4.2915	0.35
3.9345	0.29
3.7386	0.31
3.2338	0.28

$^1\text{H-NMR}$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05 (s, 3H)、3.54 (m, 2H)、4.61 (m, 1H)、4.66 (s, 1H)、5.10 (dd, J=12, 15 Hz, 2H)、7.00 (s, 1H)、7.36 (s, 10H)、7.72 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)。

【0043】実施例2

1リットルのナス型フラスコに、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1、1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの塩化メチレン溶液60

0ml (T A Z B含量約30g)を入れ、減圧下に塩化メチレンの濃縮を行った。濃縮により留去された塩化メチレンは、-5~-20℃の冷媒を還流させたコンデンサ内を通して液体として回収し、回収液体量が約420mlになった時点で、メタノール400mlを添加した。更に、回収される有機溶媒の液量が約200mlに達するまで濃縮を続けた後、濃縮液を5℃以下に保持しながら1時間攪拌することにより、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1、1-ジオキシドジフェニルメチルエステルが結晶として析出した。このものを減圧濾過、メタノール洗浄を行った後、約40℃で減圧乾燥を行うと2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1、1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの結晶が29.0g得られた。

【0044】この結晶について、モノクロメーターを通した $\lambda=1.5418\text{Å}$ の銅放射線で得られる粉末X線回折パターンを測定したところ、下記の格子面間隔に強いピークを有していた。

【0045】

d (格子面間隔)	1/1。(相対強度)
10.9604	0.43
7.2251	1.00
5.4668	0.55
5.1691	0.62
4.9132	0.18
4.6768	0.16
4.3710	0.28
4.2956	0.27
3.9345	0.25
3.7355	0.28
3.2338	0.25

参考例1

m-クレゾール80mlを50~55℃に加温しているところへ、実施例1で得られた2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1、1-ジオキシドジフェニルメチルエステル結晶10gを加え、温度を維持しながら2時間反応を行った。反応終了後、メチルイソブチルケトン240mlを加え、0~5℃に冷却した。水23ml、次いで炭酸水素ナトリウム2.3gを加え抽出を行った。有機層を分離し、それに水12ml、次いで炭酸水素ナトリウム0.7gを加え再度抽出を行った。分離した水層を合わせて、メチルイソブチルケトン18mlで洗浄し、0~5℃に冷却、6規定塩酸を加えてpH=1以下に調整した。析出したタゾバクタムを濾別し、少量の冷水で洗浄し乾燥すると、タゾバクタムの白色結晶が得られた。収率95%。

【0046】比較例1

1リットルの四頸フラスコに、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチル

エステル (TMPB) の塩化メチレン溶液約260ml (TMPB含量29g) を入れた。溶液中へ90%の酢酸水溶液120mlと過マンガン酸カリウム20gを添加し、42℃付近にて3時間攪拌した。塩化メチレン340mlと水180mlを追加し、5℃まで冷却後、35%過酸化水素24mlを泡立ちに注意しながら滴下した。水層を廃棄し、有機層を2%重亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、再度水洗した。有機層を乾燥後、減圧下に塩化メチレンの濃縮を行うことにより、37.4gの油状物を得た (TAZBの含量79%)。

#### 【0047】比較例2

1リットルの四頸フラスコに、2-メチル-2-トリアゾリルメチルヘナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (TMPB) の塩化メチレン溶液約260ml (TMPB含量29g) を入れた。溶液中へ90%の酢酸水溶液120mlと過マンガン酸カリウム20gを添加し、42℃付近にて3時間攪拌した。塩化メチレン340mlと水180mlを追加し、5℃まで冷却後、3

5%過酸化水素24mlを泡立ちに注意しながら滴下した。水層を廃棄し、有機層を2%重亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、再度水洗した。減圧下に塩化メチレンの濃縮を行い、約500mlの塩化メチレンを留去した時点で、別に調製した酢酸エチル100mlとn-ヘキサン100mlの混合溶媒を添加した。析出物を減圧濾過、酢酸エチル20mlとn-ヘキサン20mlの混合溶媒洗浄を行った後、約40℃で減圧乾燥を行い、2-メチル-2-トリアゾリルメチルヘナム-3-カルボン酸1,1-ジオキシドジフェニルメチルエステルのアモルファス粉末31.6gを得た (TAZBの含量93%)。

#### 【0048】参考例2

実施例1のTAZB結晶、比較例1のTAZB油状物及び比較例2のTAZBアモルファス結晶10gを、それぞれ試験管に入れ、密封して室温で1年間保存した後、その純度を調べたところ、実施例1：99%、比較例1：52%、比較例2：81%であった。